Canada Communicable Disease Report ✱ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR•RMTC

JUNE 2010 • VOLUME 36 • ACS-5 JUIN 2010 • VOLUME 36 • DCC-5

ISSN 1481-8531

An Advisory Committee Statement (ACS)

Canadian Tuberculosis Committee (CTC)*†

Recommendations on Interferon Gamma Release Assaysfor the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection—2010 Update

Preamble

The Canadian Tuberculosis Committee provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with ongoing, timely and scientifically based advice on national strategies and priorities with respect to tuberculosis prevention and control in Canada. PHAC acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best currently available scientific knowledge and medical practice. This document is disseminated for information purposes to the medical and public health communities involved in tuberculosis prevention and control activities.

Persons administering or using drugs, vaccines, or other products should also be aware of the contents of the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) or other similarly approved standards or instructions for use by the licensed manufacturer(s). Manufacturers have sought approval and provided evidence as to the safety and efficacy of their products only when used in accordance with the product monographs or other similarly approved standards or instructions for use.

The following recommendations are based in general upon a review of the literature and expert opinion as of June 2009. With more research results related to interferon gamma

*Members: Ms. C. Case (Chair), Ms. R. Appl, Dr. E. Ellis (Executive Secretary), Dr. K. Elwood, Dr. S. Field, Ms. T. Garrahan, Dr. F. Jamieson, Dr. J. Kettner, Dr. R. Long, Dr. S. Martin (ex-officio), Ms. E. McQuade, Ms. D. Mombourquette, Dr. H. Morrison, Dr. P. Orr, Ms. E. Randell, Dr. E. Rea, Dr. P. Rivest, Dr. G. Samuel, Dr. L. Scott, Ms. D. Smith, Ms. C. Stannard, Dr. G. Verma, Dr. K. Wilson (ex-officio), Dr. W. Wobeser, Ms. J. Wolfe, Ms. M. Yetman and Dr. L. Yuan.

†This statement was prepared by Dr. Dennis Kunimoto (lead author and chair of the Expert Work Group), and the following Expert Work Group members (in alphabetical order): Drs Michael Gardam, Ian Kitai, Dick Menzies, Muhammad Morshed, Madhukar Pai, Heather Ward, Duncan Webster and Wendy Wobeser.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA)*†

Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente – Mise à jour de 2010

Préambule

Le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils constants, à jour et fondés sur des données scientifiques en ce qui concerne les stratégies et les priorités canadiennes en matière de prévention et de lutte contre la tuberculose au pays. L'ASPC reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques et la pratique médicale les plus récentes. Elle diffuse ce document à des fins d'information aux intervenants en médecine et en santé publique qui cherchent à prévenir et à contrer la tuberculose.

Les personnes qui administrent ou utilisent des médicaments, des vaccins ou d'autres produits devraient bien connaître la monographie des produits ainsi que toute autre norme ou instruction approuvée concernant leur usage. Les recommandations relatives à l'usage des produits et les autres renseignements présentés ici peuvent différer de ceux figurant dans les monographies ou dans toute autre norme ou instruction approuvée pertinente qui a été établie par les fabricants autorisés. Rappelons que les fabricants font approuver leurs produits et démontrent l'innocuité et l'efficacité de ces derniers uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie ou à toute norme ou instruction approuvée semblable.

Les recommandations qui suivent se fondent en général sur un examen des publications et de l'opinion d'experts en date de juin 2009. C'est un domaine qui évolue rapidement, de nouveaux résultats de recherche

*Membres : M^me^ C. Case (présidente), M^me^ R. Appl, D^r^ E. Ellis (secrétaire exécutif), D^r^ K. Elwood, D^r^ S. Field, M^me^ T. Garrahan, D^re^ F. Jamieson, D^r^ J. Kettner, D^r^ R. Long, D^re^ S. Martin (d'office), M^me^ E. McQuade, M^me^ D. Mombourquette, D^re^ H. Morrison, D^re^ P. Orr, M^me^ E. Randell, D^re^ E. Rea, D^r^ P. Rivest, D^r^ G. Samuel, D^re^ L. Scott, M^me^ D. Smith, M^me^ C. Stannard, D^re^ G. Verma, D^r^ K. Wilson (d'office), D^re^ W. Wobeser, M^me^ J. Wolfe, M^me^ M. Yetman et D^re^ L. Yuan.

†Cette déclaration a été rédigée par le D^r^ Dennis Kunimoto (auteur principal et président du Groupe de travail d'experts) et les membres suivants du Groupe de travail d'experts (en ordre alphabétique) : Drs Michael Gardam, Ian Kitai, Dick Menzies, Muhamad Morshed, Madhukar Pai, Heather Ward, Duncan Webster et Wendy Wobeser.

release assays being published all the time, the field is quickly evolving. As a result, this Advisory Committee Statement will be periodically updated as warranted and made available at ***www.publichealth.gc.caltuberculosis.***

Introduction

Until recently, the diagnosis of tuberculosis infection depended solely on the tuberculin skin test (TST), an imperfect test with known limitations. The most significant advance in recent times has been the development of T-cell-based interferon-gamma release assays (IGRAs). IGRAs are in-vitro blood tests that are based on interferon-gamma (IFN-γ) release after stimulation by TB specific antigens (e.g. ESAT-6 and CFP-10). Two IGRAs are currently registered for use in Canada – the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) assay (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia), and the T-SPOT®.*TB assay* (Oxford Immunotec, Oxford, U.K.).

"Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis Infection" was published in *Canada Communicable Disease Report* 2007; 33 (ACS-10) on 1 November, 2007 as an Advisory Committee Statement (ACS) of the Canadian Tuberculosis Committee (CTC)[1]. This was the first official recommendation from Canadian tuberculosis authorities on IGRAs, based on scientific literature published up to October 2006. The recommendations have been incorporated into the recently published 6th edition of the *Canadian Tuberculosis Standards (2007)*[2].

Since the publication of the original ACS, a large number of IGRA studies have been published. In October 2008, updated version of the 2007 guidelines was published (Can Commun Dis Rep. 2008 October, 34(ACS-6):1-13.)[3]. In December 2008, an expert group was constituted to prepare this second update.

Updated literature reviews and summary of evidence

To facilitate the preparation of this revised ACS, the Expert Work Group primarily used the evidence summarized in a meta-analysis on IGRAs published in 2007[4] and an updated version of this meta-analysis published in 2008[5]. Together, these two meta-analyses synthesized evidence from a large number of studies. Most original references are not included in this ACS because of length consideration. Readers are asked to refer to the references used in the meta-analyses.

In addition, all relevant English language literature up to June 30, 2009 was reviewed and considered. A specific focused subgroup literature review on IGRA performance in immunocompromised populations was also performed.

Although no formal grading of the quality of evidence was done, almost all the available studies on IGRAs have limitations, namely lack of a gold standard for latent TB

sur les tests de libération d'interféron-gamma étant constamment publiés. La présente déclaration d'un comité consultatif sera donc périodiquement mise à jour au besoin et sera affichée à l'adresse ***www.santepublique.gc.caltuberculose.***

Introduction

Jusqu'à récemment, le diagnostic de l'infection tuberculeuse reposait uniquement sur le test cutané à la tuberculine, test imparfait dont on connaît les limites. Des progrès ont été enregistrés dernièrement, le plus important étant la mise au point de tests de libération d'interféron- gamma (TLIG) basés sur des lymphocytes T. Les TLIG sont des épreuves sanguines in vitro qui mesurent la production d'interféron-gamma (IFN-γ) après stimulation par des antigènes spécifiques du bacille tuberculeux (p. ex. ESAT-6 et CFP-10). Deux TLIG sont actuellement homologués au Canada – le QuantiFERON-TB Gold[MD] In-Tube (QFT) (Cellestis Ltd., Carnegie, Australie) et le test T-SPOT.TB[MD] (Oxford Immunotec, Oxford, R.-U.).

L'article « Tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente » a été publié dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, 2007; 33 (DCC-10), le 1er novembre 2007 sous la forme d'une Déclaration d'un comité consultatif (DCC) rédigée par le Comité canadien de lutte antituberculeuse (CCLA) [1]. Il s'agissait de la première recommandation officielle concernant les TLIG à être formulée par les responsables canadiens de la lutte antituberculeuse, à la lumière des publications scientifiques parues en date d'octobre 2006. Les recommandations ont été intégrées dans la 6e édition des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* (2007) qui vient d'être publiée [2].

Depuis la publication de la DCC originale, un grand nombre d'études sur les TLIG sont parues. En octobre 2008, une mise à jour des lignes directrices de 2007 a été publiée (*Rel Mal Transm Can*, octobre 2008, 34(DCC-6):1-13.) [3]. En décembre 2008, un Groupe d'experts a été chargé de rédiger la deuxième mise à jour qui suit.

URecensions des écrits les plus récents et résumé des données

Pour faciliter la préparation de cette DCC révisée, le Groupe de travail d'experts s'est servi des données résumées dans une méta-analyse sur les TLIG publiée en 2006 [4] et d'une mise à jour de cette méta-analyse parue en en 2008 [5]. Ces deux méta-analyses combinées ont synthétisé les données tirées d'une multitude d'études. La plupart des références originales ne sont pas incluses dans la présente DCC, faute d'espace. Le lecteur est prié de se reporter aux références utilisées dans les méta-analyses.

En outre, toutes les études pertinentes en langue anglaise publiées jusqu'au 30 juin 2009 ont été examinées. Une recension plus pointue des études parues sur la performance des TLIG chez les sujets immunodéprimés a également été effectuée.

Bien qu'aucune classification en bonne et due forme en fonction de la qualité des preuves n'ait été effectuée, presque toutes les études disponibles sur les TLIG comportent des limites, notamment les

infection (LTBI), cross-sectional design, use of sensitivity and specificity as surrogates for patient-important outcomes, and lack of adequate data on important outcomes such as accuracy of diagnostic algorithms (rather than single tests), incremental or added value of IGRAs, impact of IGRAs on clinical decision-making and therapeutic choices, and the prognostic ability of IGRAs to accurately identify individuals with LTBI who are at the highest risk for progressing to active tuberculosis and therefore most likely to benefit from preventive therapy. Thus, available evidence on IGRAs cannot be considered high quality, and further research is likely to have an important impact on the recommendations made in this ACS and may change the recommendations.

Sensitivity and specificity of IGRAs

Sensitivity figures are in the context of active TB disease since there is no gold standard for LTBI. Specificity refers to active TB and LTBI.

- IGRAs and TST cannot distinguish between LTBI and infection in active TB.
- Both IGRAs have very high specificity (93% – 99%) and are unaffected by prior BCG vaccination. While several QFT studies have consistently shown very high specificity, data are limited on the specificity of the commercial T-SPOT.TB assay. Much of the specificity data on T-SPOT.TB are derived from published information on its pre-commercial ELISPOT version.
- TST specificity is high (~97%) in populations not vaccinated with BCG.
- In populations where BCG is given, TST specificity is low and variable (~60%). This is true especially in populations where BCG is given after infancy or when multiple (booster) BCG vaccines are administered.
- The sensitivity of IGRAs in active TB is about 75% - 90%, with QFT showing lower sensitivity (~75 - 80%) than T-SPOT.TB (~90%). QFT appears to be more sensitive (~80%) in low-incidence countries than high-incidence countries (~70%).
- Head to head comparisons among patients with active TB suggest that T-SPOT.TB is more sensitive than QFT and TST but slightly less specific than the QFT.
- Sensitivity of TST is variable, but on average ~75 - 80% (similar to QFT, but lower than T-SPOT.TB).

suivantes : absence d'étalon de référence pour l'infection tuberculeuse latente (ITL), plan transversal, utilisation de mesures indirectes de la sensibilité et de la spécificité pour des résultats cliniques importants et absence de données adéquates sur des résultats importants comme l'exactitudes des algorithmes diagnostiques (par rapport à des tests uniques), la valeur supplémentaire ou ajoutée des TLIG, l'impact des TLIG sur la prise de décisions cliniques et les choix thérapeutiques, et la capacité d'identifier correctement au moyen des TLIG les patients dont l'ITL risque le plus de progresser vers la tuberculose et qui ont le plus de chances de retirer des bienfaits d'un traitement préventif. Ainsi, les données disponibles sur les TLIG ne peuvent être considérées comme étant de grande qualité, et des recherches plus poussées auront probablement un grand impact sur les recommandations présentées dans cette DCC et pourront inciter le CCLA à modifier ces recommandations.

Sensibilité et spécificité des TLIG

Les statistiques sur la sensibilité se rapportent à la tuberculose active vu qu'il n'y a pas d'étalon de référence pour l'ITL. La spécificité a été calculée pour la TB active et l'ITL.

- Les TLIG et les TCT ne permettent pas de distinguer l'ITL de la TB active.
- Les deux TLIG ont une très grande spécificité (de 93 % à 99 %) et ne sont pas influencés par les antécédents de vaccination par le BCG. Bien que plusieurs études sur le QFT aient toutes révélé une très grande spécificité, les données sur la spécificité du test commercial T-SPOT.TB demeurent limitées. Une bonne part des données sur la spécificité du T-SPOT.TB sont tirées de renseignements publiés relativement à sa version pré-commerciale, l'ELISPOT.
- La spécificité du TCT est élevée (~97 %) dans les populations non vaccinées par le BCG.
- Dans les populations qui ont reçu le BCG, la spécificité du TCT est faible et variable (~60 %). C'est en particulier le cas dans les populations qui ont reçu le BCG après l'âge d'un an ou lorsque plusieurs doses (de rappel) du BCG sont administrées.
- La sensibilité des TLIG à l'égard de la TB active est d'environ 75 % à 90 %, le QFT présentant une moins grande sensibilité (de ~75 % à 80 %) que le T-SPOT.TB (~90 %). Le QFT semble être plus sensible (~80%) dans les pays où l'incidence est faible que dans les pays où l'incidence est élevée (~70%).
- Les comparaisons de tests chez les patients souffrant de TB active semblent indiquer que le T-SPOT.TB est plus sensible que le QFT et le TCT mais un peu moins spécifique que le QFT.
- La sensibilité du TCT varie, mais s'établit en moyenne entre ~75 % et 80 % (similaire à celle du QFT, mais inférieure à celle du T-SPOT.TB).

IGRA performance in immunocompromised populations

- Immunocompromised populations are highly heterogeneous and most studies are small.
- There are few studies on sensitivity and specificity of IGRAs in immunocompromised populations.
- TST sensitivity is modest to poor in immunocompromised individuals.
- The sensitivity of T-SPOT.TB appears to be maintained in immunocompromised individuals.
- T-SPOT.TB appears to have a higher rate of positivity than the TST in immunocompromised populations. This trend, however, is not clearly evident in the QFT studies.
- In immunocompromised with low CD4+ counts (i.e. severe immune suppression), there appears to be a correlation between degree of immunosuppression and rates of indeterminate QFT results (mainly due to lack of response to the positive mitogen control). This correlation is not clearly evident in the T-SPOT.TB studies.

IGRA performance in contacts and outbreak investigations

- IGRAs correlate well with surrogate markers of exposure in contact and outbreak settings, but not necessarily better than TST in all populations.
- Correlation between IGRA results and surrogate markers of exposure is better than TST in low incidence settings where BCG has been commonly used; this is not evident in high incidence countries.
- Discordance between TST and IGRAs is almost always found. However, not all discordance is explainable. Extreme discordance is also documented (i.e. strongly positive TST result, but negative IGRA result and *vice-versa*) and the biological basis for such discordance is unknown. Concordance levels seem to vary when IGRA and TST cut-off points are changed. The very limited outcome data on discordant results suggests that persons with a negative IGRA result are at low risk of developing active TB[6, 7].

IGRA performance in healthcare workers and employee screening programs

- Significant discordance is found between TST and IGRA positivity rates in healthcare workers (HCWs), with a large proportion of TST+/IGRA- type of discordance, especially in low incidence countries that administer repeated BCG vaccinations.

Performance des TLIG chez les sujets immunodéprimés

- Les populations de sujets immunodéprimés sont très hétérogènes, et la plupart des études sont d'envergure réduite.
- Seules quelques études sur la sensibilité et la spécificité des TLIG ont été effectuées chez des sujets immunodéprimés.
- La sensibilité du TCT est modeste à médiocre chez les sujets immunodéprimés.
- La sensibilité du T-SPOT.TB semble se maintenir chez les sujets immunodéprimés.
- Le taux de positivité semble plus élevé avec le T-SPOT.TB qu'avec le TCT chez les sujets immunodéprimés. Cette tendance ne se dégage pas cependant clairement des études sur le QFT.
- Chez les sujets immunodéprimés dont le nombre de lymphocytes CD4+ est faible (immunodépression sévère), il semble y avoir une corrélation entre le degré d'immunodépression et les taux de résultat indéterminé au QFT (principalement dus à l'absence de réponse au témoin positif contenant un agent mitogène). Cette corrélation ne ressort pas clairement des études sur le T-SPOT.TB.

IPerformance des TLIG chez les contacts et dans les enquêtes sur des éclosions;

- Il existe une bonne corrélation entre les TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition dans les évaluations des contacts et les enquêtes sur des éclosions, mais elle n'est pas nécessairement meilleure comparativement au TCT dans toutes les populations.
- La corrélation entre les résultats des TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition est meilleure que lorsqu'on utilise le TCT dans les populations présentant une faible incidence auxquelles le BCG a couramment été administré; cette corrélation n'est pas évidente dans les pays où l'incidence est élevée.
- On trouve presque toujours une discordance entre le TCT et les TLIG. Cette discordance n'est pas cependant explicable dans tous les cas. Une discordance extrême est également rapportée (c.-à-d. résultat fortement positif au TCT, mais négatif au TLIG et vice versa), et aucun fondement biologique ne permet encore d'expliquer cette discordance. Les taux de concordance semblent varier lorsqu'on modifie les valeurs limites pour les TLIG et le TCT. Les données très limitées dont on dispose sur l'issue clinique dans le cas de résultats discordants semblent indiquer que les personnes ayant obtenu un résultat négatif au TLIG courent un faible risque de développer une TB active [6, 7].

Performance des TLIG chez les travailleurs de la santé et dans le cadre des programmes de dépistage chez les employés

- On observe une discordance importante entre les taux de positivité au TCT et aux TLIG chez les travailleurs de la santé (TS), une forte proportion de résultats discordants étant de type TCT+/TLIG-, en particulier dans les pays affichant une faible incidence qui administrent des vaccins BCG à répétition.

- IGRAs seem to correlate with markers of exposure in HCWs, but correlation with age is not consistent across studies.
- Serial testing studies of HCWs are limited, but suggest that IGRA conversions and reversions can occur, just as they occur with TST; rates of conversions and reversions depend a lot on the definition used for conversions and reversions.

IGRA performance in children (under age 18)

- In school outbreaks and contact studies, IGRAs correlate well with surrogate markers of exposure, but not necessarily better than TST in all populations.
- IGRA sensitivity in active TB is variable, with higher sensitivity reported for T-SPOT.TB or ELISPOT than QFT.
- TST+/IGRA- pattern of discordance is frequently reported in children.
- While IGRAs appear to be feasible in children, a few studies have found high rates of phlebotomy failure and indeterminate results in children.

IGRA performance in serial testing and predictive value of IGRAs

- IGRAs are dynamic and both conversions and reversions occur when serial testing is done; this has been shown to occur among contacts as well as HCWs.
- There is no consensus on what the best definition for conversion is – different definitions appear to produce different rates of conversions.
- Reversion rates are higher when baseline interferon-gamma levels are just above the cut-off point and when baseline results are discordant (i.e. TST-/IGRA+); reversion rates low when baseline interferon-gamma levels are high and when baseline results are concordantly positive (TST+/IGRA+).
- Prognosis of conversions and reversions are unknown.
- The studies on the predictive value of IGRAs have small numbers of active TB cases and are not consistent in their results.

- Il semble y avoir une corrélation entre les TLIG et les marqueurs de l'exposition chez les TS, mais la corrélation avec l'âge n'est pas constante dans toutes les études.
- Le nombre d'études sur des tests en série pratiqués chez des TS est limité, mais ces études semblent indiquer qu'une négativation et une positivation des résultats aux TLIG est possible, tout comme avec le TCT; les taux de positivation et de négativation dépendent grandement de la définition utilisée pour la négativation et la positivation.

Performance des TLIG chez les enfants (de moins de 18 ans)

- Dans les éclosions en milieu scolaire et les études sur les contacts, la corrélation entre les TLIG et les marqueurs indirects de l'exposition est bonne, mais pas nécessairement meilleure qu'avec le TCT dans toutes les populations.
- La sensibilité des TLIG pour la TB active est variable, une plus grande sensibilité ayant été signalée pour le T-SPOT.TB ou l'ELISPOT que pour le QFT.
- Un profil de discordance TCT+/TLIG- est souvent signalé chez les enfants.
- Bien que les TLIG semblent réalisables chez les enfants, quelques études ont mis en évidence des taux élevés d'échec de la phlébotomie ainsi que des résultats indéterminés chez les enfants.

Performance des TLIG dans les tests en série et valeur prédictive des TLIG.

- Les TLIG sont dynamiques et on observe tant des négativations que des positivations des résultats lorsque des tests en série sont effectués; ce phénomène a été observé chez les contacts comme chez les TS.
- On ne s'entend pas sur la meilleure définition du virage ou de la positivation (des définitions différentes semblent produire des taux différents de positivation).
- Les taux de négativation sont plus élevés lorsque les concentrations de base de l'interféron-gamma sont juste un peu plus élevées que la valeur limite et lorsque les résultats de base ne concordent pas (p. ex. TCT-/TLIG+); les taux de négativation sont faibles lorsque les concentrations de base de l'interféron-gamma sont élevées et lorsque les résultats de base sont aussi positifs (TCT+/TLIG+).
- Le pronostic associé aux négativations et aux positivations demeure obscur.
- Les études sur la valeur prédictive des TLIG portent sur un petit nombre de cas de TB active et leurs résultats sont contradictoires.

Cost effectiveness

The unit costs of the new IGRAs are substantially higher than those of TST (with the T-SPOT.TB having a higher unit cost than the QFT). T-SPOT.TB is also technically more demanding than the QFT and this also has cost implications in terms of technician time and expertise. Unless the lab is able to batch the tests, unit costs become even higher.

- These new tests are more cost-effective than the TST only when their specificity is substantially higher thereby reducing the number of persons needing treatment for LTBI.
- Overall the studies suggest that a sequential TST/IGRA approach is usually the most cost effective[8, 9].
- In specific settings where the rate of false positive TSTs would be high, (e.g. BCG vaccinated, particularly after infancy), IGRA alone may be cost effective[9-11].
- In specific situations, other factors may make an IGRA more attractive than a TST such as where historical return rates for a TST reading are low (e.g. homeless person or IV drug users)[12]. However, regardless of the test used, treatment completion and adherence rates are likely to be poor in these situations.
- If untreated IGRA negative, TST positive patients develop active TB at a rate higher than TST negative patients, then IGRA testing may not be cost effective due to the cost of treating patients with active TB and their contacts. Longitudinal data are lacking for such patients.

Revised recommendations

Based on the updated reviews and expert opinion, the Expert Work Group made several recommendations. These are summarized in the Table 1, presented alongside the previous ACS recommendations. Table 1 also provides information on what has changed and why.

Rentabilité

Les coûts unitaires des nouveaux TLIG sont beaucoup plus élevés que ceux des TCT (le coût unitaire du T-SPOT.TB dépassant celui du QFT). Le T-SPOT.TB demande plus de ressources techniques que le QFT, ce qui a des incidences sur les coûts (heures de travail et expertise du technicien). Si le laboratoire n'est pas en mesure d'exécuter les tests par lots, les coûts unitaires augmentent encore davantage.

- Ces nouveaux tests sont plus rentables que le simple TCT uniquement lorsque leur spécificité est beaucoup plus grande, ce qui a pour effet de réduire le nombre de personnes devant être traitées pour une ITL.
- Dans l'ensemble, les études donnent à penser qu'une approche séquentielle combinant un TCT et un TLIG est habituellement l'option la plus rentable [8, 9].
- Dans certaines populations où le taux de faux positifs au TCT serait élevé (personnes ayant reçu le BCG, en particulier après la première année de vie), la réalisation exclusive d'un TLIG seul peut être rentable [9-11].
- Dans certaines situations, d'autres facteurs peuvent militer en faveur d'un TLIG plutôt que d'un TCT, notamment lorsque les proportions historiques de patients qui se présentent à nouveau pour une lecture du TCT sont faibles (p. ex. sans-abri ou utilisateurs de drogues par injection) [12]. Mais peu importe le test utilisé, les taux d'achèvement du traitement et d'observance thérapeutique risquent fort d'être peu élevés dans ces situations.
- Si des patients positifs au TCT mais négatifs au TLIG qui ne sont pas traités développent en plus grand nombre une TB active que les patients négatifs au TCT, le TLIG peut ne pas être alors rentable, en raison du coût du traitement des patients souffrant d'une TB active et de leurs contacts. Il manque malheureusement de données longitudinales sur ces patients.

Recommandations révisées

À la lumière des recensions mises à jour et de l'opinion d'experts, le Groupe de travail d'experts a formulé plusieurs recommandations. Elles sont résumées au tableau 1 et présentées parallèlement aux anciennes recommandations contenues dans la DCC. Le tableau 1 fournit également des renseignements sur ce qui a changé et pourquoi.

Table 1. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) for specific indications or subgroups

No.	*Specific subgroup or clinical indication*	*Previous ACS recommendation [CCDR 2008]*	*Updated recommendation [2010]*	*Comments*
1	Diagnosis of active TB in adults with suspected TB disease	IGRAs are not recommended for the diagnosis of active TB in adults. Clinicians who manage patients with suspected TB disease should align their practice with the *Canadian Tuberculosis Standards* and the *International Standards for Tuberculosis Care*, and use sputum smear microscopy and culture to investigate adult patients with suspected active TB.	Same	No change
2	Diagnosis of active TB in children (under age 18) with suspected TB disease	Evidence of TB infection in children is often used in making a diagnosis of active TB, in addition to symptoms, radiological abnormalities, history of exposure, and microbiological investigations such as microscopy and culture. While collection of clinical specimens for definitive micro biologic diagnosis remains paramount, IGRAs may be used as a supplementary diagnostic aid in combination with the TST and other investigations to help support a diagnosis of TB. However, IGRA should not be a substitute for, or obviate the need for, appropriate specimen collection.	Evidence of TB infection in children is often used in making a diagnosis of active TB, in addition to symptoms, radiological abnormalities, history of exposure, and microbiological investigations such as microscopy and culture. While collection of clinical specimens for definitive micro biologic diagnosis remains paramount, IGRAs may be used as a supplementary diagnostic aid in combination with the TST and other investigations to help support a diagnosis of TB. However, IGRA should not be a substitute for, or obviate the need for, appropriate specimen collection. In addition, IGRAs (and the TST) may fail to detect patients with active TB. A negative IGRA (or TST) does NOT rule out active TB at any age and especially not in young children.	This revised recommendation emphasizes that although IGRAs may be useful as a supplementary diagnostic aid in children with suspected TB disease, a negative test does not rule out active TB.
3	Adult and childhood contacts of a case of active infectious tuberculosis	1. IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive TST in contacts (adult or child) who, on the basis of an assessment of the duration and degree of contact with an active infectious case, are felt to have a low pretest probability of recently acquired LTBI and who have no other high risk factors for progression to active disease if infected.	Same	No change

No.	Specific subgroup or clinical indication	Previous ACS recommendation [CCDR 2008]	Updated recommendation [2010]	Comments
		2. For close contacts or those contacts who have high or increased risk of progression to active disease if infected, a **TST** (or both **TST** and **IGRA**) should be used, and if either is positive the contact should be considered to have **LTBI**. 3. If both **TST** and **IGRA** testing will be used, it is recommended that blood be drawn for **IGRA** on or before the day when the **TST** is read whenever possible.		
4	'Low risk' adults and children age 5-17 years with a positive **TST** result	**IGRA** may be performed in **TST**-positive, immunocompetent adults and children who are at relatively low risk of being infected with **TB** and of progressing to active disease if infected. Persons with a positive **IGRA** result may be considered for treatment of **LTBI**.	**IGRA** may be performed as a confirmatory test in a **TST**-positive, immunocompetent adult or child age 5-17 years who is considered to have a low pretest probability of **LTBI** and **EITHER** has no high risk factor, per the *Canadian Tuberculosis Standards*, Chapter 4, Table 2, for progression to active disease if infected, **OR** is not on treatment with glucocorticoids or tumor necrosis factor (**TNF**)-alpha inhibitors, does not have diabetes mellitus and is not age 0-4 years.	**IGRA** may be used as a confirmatory test when the only increased risk factor for progression to active disease is cigarette smoking, underweight or abnormal chest x-ray due to granuloma.
5	Immuno-compromised adults and children (under age 18)	1. In an immunocompromised person (adult or child), the **TST** should be the initial test used to detect **LTBI**. If the **TST** is positive, the person should be considered to have **LTBI**. 2. However, in light of the known problem with false-negative **TST** results in immuno-compromised populations, a clinician still concerned about the possibility of **LTBI** in an immuno-compromised person with a negative initial **TST** result may perform an **IGRA** test. If the **IGRA** result is positive, the person might be considered to have **LTBI**. If the **IGRA** result is indeterminate, the test should be repeated to rule out laboratory error. If the repeat test is also indeterminate, the clinician should suspect anergy and rely	Same	Immuno-compromised refers to **HIV** infection Organ transplantation (related to immune suppressant therapy) Other immuno-suppressive drugs, e.g. corticosteroids (equivalent of ≥ 15 mg/day of prednisone for 1 month, risk of **TB** disease increases with higher dose and longer duration) • *Extracted from Canadian Tuberculosis Standards, Chapter 6, Table 6*

No.	Specific subgroup or clinical indication	Previous ACS recommendation [CCDR 2008]	Updated recommendation [2010]	Comments
		on the person's history, clinical features, and any other laboratory results to make a decision as to the likelihood of LTBI. Although both IGRAs may be used as described above, there is evidence that the T-SPOT.TB assay may be more sensitive than the QFT assay in active TB, and this characteristic might be especially relevant in immunocompromised populations. While the approach of accepting either test result (TST or IGRA) as positive will improve the sensitivity of detecting LTBI in immunocompromised populations, there are no data supporting the efficacy of preventive therapy in TST-negative but IGRA-positive individuals. Thus the clinician must weigh the potential benefit of detecting more persons with positive test results against the lack of evidence for the benefit of preventive therapy in such persons.		
6	Routine immigrant screening	Routine or mass screening for LTBI of all immigrants (adults and children), with either TST or IGRA, is not recommended. However, targeted screening for LTBI after arrival in Canada is recommended among foreign-born individuals and Travellers (adults and children) with risk factors for reactivation of LTBI (these risk groups are listed below and aside from 14 and 15 are the same as those for non-immigrant Canadians). For these persons, recommendations 1, 2, 3 and 5 apply. Immigrants who should receive targeted screening: 1. HIV infection 2. transplantation (related to immunosuppressant therapy) 3. silicosis 4. chronic renal failure requiring hemodialysis	The word "Travellers" was removed.	See Recommendation No. 7 regarding Travellers. Recommendations for routine immigrant screening remain unchanged from 2008.

No.	Specific subgroup or clinical indication	Previous ACS recommendation [CCDR 2008]	Updated recommendation [2010]	Comments
		5. carcinoma of head and neck 6. recent TB infection (≤ 2 years) 7. abnormal chest radiographic result – fibronodular disease 8. treatment with glucocorticoids 9. treatment with tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors 10. diabetes mellitus (all types) 11. underweight (for TB purposes, this is a body mass index < 20 for most persons) 12. cigarette smoker 13. abnormal chest radiographic result–granuloma 14. children under the age of 15 years who have lived in a country with high TB incidence and have immigrated within the past 2 years 15. persons aged 15 years and older who have lived in a country with high TB incidence, have immigrated within the past 2 years and have either been living with or in known contact with a TB case in the past or are at high risk of development of active TB.		
7	Travellers	Recommendation No. 6	See specific TST recommendations in "Risk Assessment and Prevention of Tuberculosis Among Travellers," published by the Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) at http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-dcc-5/index-eng.php. For IGRA testing, Recommendations 1, 2 and 5 apply. Confirmatory IGRA testing is not recommended as travellers with a positive TST post-travel are considered recent converters or at high risk of reactivation.	The publication of specific TST recommendations for travellers by CATMAT since the 2008 version of IGRA recommendations necessitates this clarification.

No.	*Specific subgroup or clinical indication*	*Previous ACS recommendation [CCDR 2008]*	*Updated recommendation [2010]*	*Comments*
8	Serial testing of healthcare workers, prison inmates and staff, and in employee screening programs	There is insufficient published evidence to recommend serial IGRA testing in populations exposed to TB, such as health care workers or prison staff and inmates. Serial screening for LTBI should continue to be done using the TST, as recommended by the *Canadian Tuberculosis Standards.* IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive baseline TST in an immuno-competent health care worker or prison staff/inmate who is felt to have a low pretest probability of LTBI and who has no other high or increased risk factor for progression to active disease if infected. Persons with a positive IGRA result may be considered for treatment of LTBI. If an IGRA is negative, this person could be tested again with IGRA, if an exposure occurs (i.e. post-exposure testing). In the absence of data on optimum timing for post-exposure IGRA testing, the time-window recommended by the *Canadian Tuberculosis Standards* for repeating TST after exposure (i.e. at least 8 weeks after the last exposure) may be used for IGRA as well.	There is insufficient published evidence to recommend serial IGRA testing in populations exposed to TB, such as health care workers or prison staff and inmates. Serial screening for LTBI should continue to be done using the TST, as recommended by the *Canadian Tuberculosis Standards.* IGRAs may be used as a confirmatory test for a positive baseline TST in an immuno-competent health care worker or prison staff/inmate who is considered to have a low pretest probability of LTBI and EITHER has no high risk factor, per the *Canadian Tuberculosis Standards*, Chapter 4, Table 2, for progression to active disease if infected, OR is not on treatment with glucocorticoids or tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors and does not have diabetes mellitus. Persons with a positive IGRA result may be considered for treatment of LTBI. If an IGRA is negative, this person could be tested again with IGRA, if an exposure occurs (i.e. post-exposure testing). In the absence of data on optimum timing for post-exposure IGRA testing, the time-window recommended by the Canadian Tuberculosis Standards for repeating TST after exposure (i.e. at least 8 weeks after the last exposure) may be used for IGRA as well.	
9	Population (or community-based) surveys for prevalence of LTBI	While IGRAs may be useful research tools for prevalence estimation, there is insufficient published evidence to recommend the routine use of IGRAs in population or community-based surveys for estimating the prevalence of LTBI. Prevalence surveys should continue to be done using the TST.	Same	No change

Tableau 1. Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour certaines indications ou certains sous-groupes

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
1	Diagnostic de la TB active chez les adultes soupçonnés d'être atteints d'une TB active	Les TLIG ne sont pas recommandés pour le diagnostic de la TB active chez les adultes. Les cliniciens qui soignent des patients soupçonnés d'être atteints d'une TB active devraient suivre dans leur pratique les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* et les *Standards internationaux pour le traitement de la TB*, et utiliser l'examen microscopique et la culture des expectorations comme méthodes d'investigation chez les patients adultes soupçonnés d'être atteints d'une TB active.	Même	Aucun changement
2	Diagnostic de la TB active chez les enfants (de moins de 18 ans) soupçonnés d'être atteints d'une TB active	Pour poser un diagnostic de TB active, on utilise souvent les preuves d'une infection tuberculeuse chez les enfants, en plus des symptômes, des anomalies radiologiques, des antécédents d'exposition et des investigations microbiologiques comme l'examen microscopique et la culture. Bien que le prélèvement d'échantillons cliniques pour le diagnostic microbiologique de certitude demeure essentiel, les TLIG peuvent être utilisés comme outil diagnostique supplémentaire de concert avec le TCT et d'autres investigations pour étayer un diagnostic de TB. Toutefois, les TLIG ne devraient pas remplacer le prélèvement adéquat d'échantillons ni éliminer la nécessité d'effectuer de tels prélèvements.	Pour poser un diagnostic de TB active, on utilise souvent les preuves d'une infection tuberculeuse chez les enfants, en plus des symptômes, des anomalies radiologiques, des antécédents d'exposition et des investigations microbiologiques comme l'examen microscopique et la culture. Bien que le prélèvement d'échantillons cliniques pour le diagnostic microbiologique de certitude demeure essentiel, les TLIG peuvent être utilisées comme outil diagnostique supplémentaire de concert avec le TCT et d'autres investigations pour étayer un diagnostic de TB. Toutefois, les TLIG ne devraient pas remplacer le prélèvement adéquat d'échantillons ni éliminer la nécessité d'effectuer de tels prélèvements. En outre, les TLIG (et le TCT) peuvent ne pas détecter les cas de TB active. Un TLIG (ou TCT) négatif ne permet PAS d'écarter une TB active chez les patients de tout âge et en particulier les jeunes enfants.	Cette recommandation révisée souligne que même si les TLIG peuvent être utiles comme outil diagnostique supplémentaire chez les enfants soupçonnés d'être atteint d'une TB active, un résultat négatif ne permet pas d'écarter une TB active.

Tableau 1. Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour certaines indications ou certains sous-groupes

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
3	Adultes et enfants en contact avec un cas de tuberculose contagieuse active	1. Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT positif chez les contacts (adultes ou enfants) qui, après évaluation de la durée et du degré de contact avec un cas contagieux de TB active, semblent présenter avant le test une faible probabilité d'avoir contracté récemment une ITL et qui ne possèdent aucun autre facteur de risque élevé de progression vers la maladie active s'ils sont infectés. 2. Dans le cas des contacts étroits ou des contacts qui présentent un risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'ils sont infectés, un TCT (ou un TCT de même qu'un TLIG) devrait être effectué, et si l'un ou l'autre de ces tests est positif, on devrait considérer que le contact souffre d'une ITL. 3. Si l'on utilise tant le TCT que le TLIG, il est recommandé de prélever le sang pour le TLIG avant la lecture du TCT dans la mesure du possible.	Même	Aucun changement
4	Adultes et enfants (de 5 à 17 ans) à « faible risque » ayant obtenu un résultat positif au TCT	Un TLIG peut être effectué chez des adultes et les enfants immunocompétents positifs au TCT qui courent un risque relativement faible d'infection tuberculeuse et de progression vers la maladie active s'ils sont infectés. Un traitement de l'ITL peut être envisagé si les personnes ont obtenu un résultat positif à un TLIG.	Un TLIG peut être effectué comme test de confirmation chez un adulte ou un enfant de 5 à 17 ans immunocompétent positif au TCT dont la probabilité d'être atteint d'une ITL avant le test est faible et qui SOIT, d'après les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, chapitre 4, tableau 2, ne présente aucun facteur de risque de progression vers la maladie active, SOIT ne suit pas un traitement par les glucocorticoïdes ou les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha, ne souffre pas du diabète sucré et n'est pas âgé de 0 à 4 ans.	Un TLIG peut être utilisé comme test de confirmation lorsque le seul facteur de risque accru de progression vers la maladie active est l'usage de la cigarette, l'insuffisance pondérale ou une radiographie pulmonaire anormale due à un granulome.

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
5	Adultes et enfants (de moins de 18 ans) immunodéprimés	1. Chez une personne immunodéprimée (adulte ou enfant), le TCT devrait être effectué en premier pour détecter l'ITL. Si le TCT est positif, on devrait considérer que la personne souffre d'une ITL. 2. Toutefois, comme on sait que le TCT peut donner des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés, un clinicien peut effectuer un TLIG s'il soupçonne toujours la possibilité d'une ITL chez une personne immunodéprimée qui a obtenu un résultat négatif au TCT initial. Si le résultat au TLIG est positif, la personne peut être considérée comme un cas d'ITL. Si le résultat au TLIG est indéterminé, le test devrait être répété pour exclure toute erreur de laboratoire. Si le résultat au test répété est également indéterminé, le clinicien devrait soupçonner une anergie et s'appuyer sur les antécédents de la personne, les caractéristiques cliniques et tout autre résultat de laboratoire pour prendre une décision quant à la probabilité d'une ITL. Bien que les deux TLIG puissent être utilisés tel que décrit ci-dessus, des données montrent que le test T-SPOT.TB peut être plus sensible que le QFT dans les cas de TB active, et cette caractéristique peut être particulièrement intéressante chez les sujets immunodéprimés. S'il est vrai que le fait d'accepter comme positifs les résultats obtenus à l'un ou l'autre test (TCT ou TLIG) permettra de détecter avec une plus grande sensibilité l'ITL chez les sujets immunodéprimés, aucune donnée ne démontre l'efficacité du traitement préventif chez les sujets négatifs au TCT mais positifs au TLIG.	Même	L'immunodepression dé peut être due à une infection à VIH, à une greffe d'orange (associée à un traitement immunosuppresseur), à la prise d'autres immunosuppresseurs, p. ex. corticostéroïdes (équivalent de ≥ 15 mg/jour de prednisone pendant 1 mois, (plus la dose est forte et plus le traitement est long, plus le risque de TB active croît) • *Extrait de Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, chapitre 6, tableau 6*

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
		Le clinicien doit donc soupeser, d'une part, l'avantage potentiel d'identifier un plus grand nombre de personnes ayant obtenu des résultats positifs et, d'autre part, l'absence de données démontrant que le traitement apporte des bienfaits à ces personnes.		
6	Dépistage systématique chez les immigrants	Le dépistage systématique ou de masse de l'ITL chez tous les immigrants (adultes et enfants) – soit au moyen du TCT ou d'un TLIG – n'est pas recommandé. On recommande cependant d'effectuer un dépistage ciblé de l'ITL après l'arrivée au Canada des personnes nées à l'étranger et des voyageurs (adultes et enfants) qui présentent des facteurs de risque de réactivation de l'ITL (ces groupes à risques sont énumérés ci-dessous et, à part les groupes 14 et 15, ce sont les mêmes groupes que dans la population non immigrante canadienne). Les recommandations 1, 2, 3 et 5 s'appliquent à ces personnes. Les immigrants qui souffrent des problèmes de santé suivants devraient faire l'objet d'un dépistage ciblé de l'ITL : 1. infection à VIH 2. transplantation (problèmes liés au traitement immunosuppresseur) 3. silicose 4. insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse 5. carcinome de la tête et du cou 6. infection tuberculeuse récente (≤ 2 ans) 7. anomalies à la radiographie pulmonaire - maladie fibronodulaire 8. traitement par des glucocorticoïdes	Le mot « voyageurs » a été supprimé.	Voir la recommandation 7 pour ce qui est des voyageurs. Les recommandations concernant le dépistage systématique chez les immigrants demeurent les mêmes que celles de 2008.

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
		9. traitement par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)- alpha 10. diabète sucré (tous les types) 11. insuffisance pondérale (aux fins de la TB, indice de masse corporelle < 20 pour la plupart des personnes) 12. usage de la cigarette 13. radiographie pulmonaire anormale - granulome 14. enfants de moins de 15 ans qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée et ont immigré au cours des 2 dernières années 15. personnes âgées de 15 ans et plus qui ont vécu dans un pays où l'incidence de la TB est élevée, ont immigré au cours des 2 dernières années et ont soit vécu, soit été en contact avec un cas de TB ou courent un grand risque de développer une TB active.		
7	Voyageurs	Recommandation 6	Voir les recommandations spécifiques relatives au TCT dans l'article intitulé « Évaluation du risque de tuberculose et prévention de cette maladie chez les voyageurs », publié par le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) à l'adresse suivante : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09vol35/acs-dcc-5/index-fra.php. Pour ce qui est du TLIG, les recommandations 1, 2 et 5 s'appliquent. Le TLIG de confirmation n'est pas recommandé, étant donné que les voyageurs qui obtiennent un résultat positif au TCT après leur voyage sont considérés comme ayant subi une conversion récente ou comme présentant un risque élevé de réactivation.	La publication de recommandations spécifiques relatives au TCT chez les voyageurs par le CCMTMV depuis la version 2008 des recommandations relatives au TLIG rendent nécessaire cet éclaircissement.

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
8	Tests en série chez les travailleurs de la santé, les détenus et le personnel correctionnel, et chez les employés des programmes de dépistage	On ne dispose pas de suffisamment de données provenant d'études publiées pour recommander la réalisation de TLIG en série dans les populations exposées à la tuberculose, comme les travailleurs de la santé ou les employés et détenus des centres correctionnels. Le dépistage sérié de l'ITL devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse.* Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT de base positif chez un travailleur de la santé ou un détenu/employé d'un centre correctionnel immunocompétent qui semble présenter avant le test une faible probabilité d'avoir contracté une ITL et qui ne possède aucun autre facteur de risque élevé ou accru de progression vers la maladie active s'il est infecté. Un traitement de l'ITL peut être envisagé chez les personnes ayant obtenu un résultat positif aux TLIG. Si un TLIG est négatif, la personne pourrait passer un autre TLIG, lorsqu'elle est exposée à un cas (dépistage post-exposition). En l'absence de données sur le moment optimal pour effectuer un TLIG post-exposition, le délai à respecter selon les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* avant de répéter le TCT après une exposition (soit au moins 8 semaines après la dernière exposition) peut s'appliquer également aux TLIG.	On ne dispose pas de suffisamment de données provenant d'études publiées pour recommander la réalisation de TLIG en série dans les populations exposées à la tuberculose, comme les travailleurs de la santé ou les employés et détenus des centres correctionnels. Le dépistage sérié de l'ITL devrait continuer d'être effectué à l'aide du TCT, tel que recommandé dans les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse.* Les TLIG peuvent être utilisés comme tests de confirmation d'un TCT de base positif chez un travailleur de la santé ou un détenu/employé d'un centre correctionnel immunocompétent dont la probabilité d'être atteint d'une ITL avant le test est faible et qui SOIT, d'après les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, chapitre 4, tableau 2, ne présente aucun facteur de risque de progression vers la maladie active, SOIT ne suit pas un traitement par les glucocorticoïdes ou les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF)- alpha et ne souffre pas du diabète sucré. Un traitement de l'ITL peut être envisagé chez les personnes ayant obtenu un résultat positif aux TLIG. Si un TLIG est négatif, la personne pourrait passer un autre TLIG, lorsqu'elle est exposée à un cas (dépistage post-exposition). En l'absence de données sur le moment optimal pour effectuer un TLIG post-exposition, le délai à respecter selon les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* avant de répéter le TCT après une exposition (soit au moins 8 semaines après la dernière exposition) peut s'appliquer également aux TLIG.	

N°	*Sous-groupe ou indication clinique spécifique*	*Recommandation antérieure dans la DCC [RMTC 2008]*	*Recommandation mise à jour [2010]*	*Commentaires*
9	Enquête en population (ou dans une collectivité) sur la prévalence de l'ITL	Bien que les TLIG puissent être utiles comme outils de recherche pour estimer la prévalence, on ne dispose pas de suffisamment de données publiées pour recommander l'usage systématique des TLIG dans les enquêtes dans une population ou une collectivité visant à estimer la prévalence de l'ITL. On devrait continuer d'avoir recours au TCT dans les enquêtes sur la prévalence.	Même	Aucun changement

Interpretation in persons with both TST and IGRA test results

While the updated recommendations for use of IGRA tests are shown in Table 1, there may be situations where IGRA testing has been performed outside of the above recommendations. If both IGRA and TST results are available and the clinician is unsure as to how to interpret the results, the approach in Table 2 is recommended. However, there are limited longitudinal data on prognosis of discordant IGRA and TST results. Therefore, the recommendations in Table 2 are primarily based on expert opinion and accumulated evidence on the prognostic value of the TST.

Interprétation dans les cas où un TCT de même qu'un TLIG ont été effectués

Bien que les recommandations mises à jour pour l'utilisation des TLIG soient présentées au tableau 1, il peut y avoir des cas où des TLIG puissent avoir été effectués même s'ils ne sont pas recommandés dans le tableau ci-dessus. Si l'on dispose de résultats pour les deux tests (TLIG et TCT) et que le clinicien n'est pas sûr comment interpréter les résultats, il faut suivre l'approche décrite au tableau 2. Toutefois, les données longitudinales sur le pronostic de résultats discordants de TLIG et de TCT sont limitées. Les recommandations figurant au tableau 2 se fondent donc principalement sur l'opinion d'experts et les données accumulées sur la valeur pronostique du TCT.

Table 2. Interpretation of results when both TST and IGRA results are available

Risk of developing disease if infected with *M. tuberculosis*						
	High			**Low**		
	IGRA positive	IGRA negative	IGRA indeterminate	IGRA positive	IGRA negative	IGRA indeterminate
TST positive	Consider treatment for LTBI			Consider treatment for LTBI	Treatment for LTBI is not necessary	Repeat IGRA test or base interpretation on TST result
TST negative	Consider treatment for LTBI	Treatment for LTBI is not necessary if immuno-competent	Repeat IGRA test or base interpretation on TST result	Consult a TB specialist	Treatment for LTBI is not necessary	

Disclaimer: this table is offered in the context of this Statement and is NOT meant to be a comprehensive guide to the management of LTBI. For comprehensive guidance on the management of LTBI, please see chapters 4 and 6 of the *Canadian Tuberculosis Standards* [7].

Tableau 2. Interprétation des résultats lorsque tant un TCT qu'un TLIG ont été effectués

Risque de développer la maladie après une infection par *M. tuberculosis*						
	Élevé			**Faible**		
	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé	TLIG positif	TLIG négatif	TLIG indéterminé
TCT positif	Envisager un traitement de l'ITL			Envisager un traitement de l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat du TCT
TCT négatif	Envisager un traitement de l'ITL	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire si le sujet est immuno-compétent	Répéter le TLIG ou fonder l'interprétation sur le résultat du TCT	Consulter un spécialiste de la TB	Le traitement de l'ITL n'est pas nécessaire	

Avis de non-responsabilité : ce tableau est offert dans le cadre de la présente déclaration et ne prétend PAS être un guide exhaustif pour la prise en charge de l'ITL. Pour obtenir des recommandations complètes sur la prise en charge de l'ITL, le lecteur est prié de se reporter aux chapitres 4 et 6 des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* [2].

Conclusions

Interferon-gamma release assays have emerged as promising alternatives to the tuberculin skin test. The first official recommendation from Canadian tuberculosis authorities on IGRAs was published in 2007, based on literature published up to October 2006[1]. An updated version was published in October 2008[3] based on updated literature reviews and expert opinion (as of March 2008). An updated literature review to June 2009 and expert opinion were used to develop these revised recommendations on IGRAs which are presented in this statement.

Despite the substantial body of literature on IGRAs, several questions still remain unanswered, including the prognostic ability of these tests to accurately identify those individuals with latent tuberculosis infection that are at highest risk for progressing to active tuberculosis disease, and therefore most likely to benefit from preventive therapy [4, 5, 13]. Emerging data suggest that IGRAs appear to have dynamic characteristics that increase the likelihood of conversions and reversions over time[14]. At present, there is no consensus on the interpretation of IGRA conversions and reversions. Data are still limited on high-risk populations such as children and immunocompromised persons. Ongoing studies should resolve these issues within the next few years and inform evidence-based guidelines on how to implement IGRAs in clinical practice.

Conclusions

Les tests de libération d'interféron-gamma sont des solutions prometteuses de remplacement du test cutané à la tuberculine. La première recommandation officielle des autorités canadiennes de lutte antituberculeuse en ce qui concerne les TLIG a été publiée en 2007 et se fondait sur les études parues jusqu'en octobre 2006 [1]. Une mise à jour a été publiée en 2008 [3]; elle s'appuyait sur des recensions plus à jour des études publiées et de l'opinion d'experts (en date de mars 2008). Une recension des études parues jusqu'en juin 2009 et de l'opinion d'experts a servi de base à l'élaboration des recommandations révisées sur les TLIG, qui font l'objet de la présente déclaration.

Même s'il existe un corpus important de publications sur les TLIG, plusieurs questions demeurent encore sans réponse, notamment la valeur pronostique de ces tests, c.-à-d. leur capacité de détecter de façon fiable les cas d'infection tuberculeuse latente qui courent le plus grand risque d'évoluer vers une tuberculose active et, partant, qui sont le plus susceptibles de tirer parti d'un traitement préventif [4, 5, 13]. Les nouvelles données semblent indiquer que les TLIG possèdent des caractéristiques dynamiques qui accroissent la probabilité de positivation et de négativation avec le temps [14]. Pour le moment, on ne s'entend pas sur l'interprétation des positivations et négativations des TLIG. En outre, les données sur les populations à risque élevé, telles que les enfants et les sujets immunodéprimés, demeurent limitées. Les études en cours devraient résoudre ces problèmes d'ici quelques années et faciliter l'élaboration de lignes directrices fondées sur des preuves qui précisent comment intégrer les TLIG dans la pratique clinique.

For specific provincial/territorial information on which health professionals can order IGRA tests, what laboratories process the tests, which tests are publicly funded and whether positive test results are legally reportable, contact the respective provincial/territorial/local TB control program.

Statement of Disclosure of Interests

- Dr. Michael Gardam performed two investigator-driven studies sponsored by Oxford Immunotec using the T-SPOT.TB assay.
- Dr. Dennis Kunimoto applied for and received materials from Cellestis Ltd. for a research project in 2006.
- Dr. Madhukar Pai has no financial conflicts. However, he consults for the Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), a non-profit agency that collaborates with several industry partners, including Cellestis Ltd., for the development and evaluation of new diagnostics for neglected infectious diseases.

Acknowledgements

The authors acknowledge the members of the Canadian Tuberculosis Committee:

- Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch
- Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control
- Manitoba Tuberculosis Control Program
- New Brunswick Department of Health
- Department of Health and Community Services, Newfoundland and Labrador
- Department of Health and Social Service, Government of Northwest Territories
- Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia Department of Health
- Department of Health & Social Services, Government of Nunavut
- Public Health Division, Medical Group Section, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
- Department of Health and Social Services, Prince Edward Island
- Direction de la Protection de la Santé Publique, Ministère de la Santé et des Services Sociaux, Québec
- Tuberculosis Control Program, Saskatchewan Health
- Department of Health and Social Services, Yukon
- Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Pour savoir en particulier quels professionnels de la santé peuvent demander des TLIG, quels laboratoires effectuent de tels tests, quels tests sont pris en charge par l'État et si les résultats positifs aux tests doivent obligatoirement être déclarés, prière de communiquer avec le programme provincial/territorial/local respectif de lutte contre la tuberculose.

Déclaration de divulgation des intérêts

- Le Dr Michael Gardam a effectué deux études dirigées par des chercheurs et parrainées par Oxford Immunotec, dans le cadre desquelles le test T-SPOT.TBMD a été utilisé.
- Le Dr Dennis Kunimoto a sollicité et reçu du matériel de Cellestis Ltd. pour un projet de recherche en 2006.
- Le Dr Madhukar Pai n'a pas de conflits financiers. Toutefois, il dispense des services d'expert-conseil pour la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), un organisme sans but lucratif qui collabore avec plusieurs partenaires de l'industrie, dont Cellestis Ltd., à la mise au point et à l'évaluation de nouveau matériel pour le diagnostic de maladies infectieuses négligées.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres du Comité canadien de lutte antituberculeuse :

- Alberta Health and Wellness, Disease Control and Prevention Branch
- Division of Tuberculosis Control, British Columbia Centre for Disease Control
- Programme de lutte contre la tuberculose du Manitoba
- Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick
- Department of Health and Community Services, Terre-Neuve-et-Labrador
- Department of Health and Social Service, gouvernement des Territoires du Nord-Ouest
- Office of the Chief Medical Officer of Health, Nova Scotia Department of Health
- Department of Health & Social Services, gouvernement du Nunavut
- Division de la santé publique, Groupe médical, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario
- Department of Health and Social Services, Île-du-Prince-Édouard
- Direction de la protection de la santé publique, Ministère de la Santé et des Services Sociaux, Québec
- Tuberculosis Control Program, Saskatchewan Health
- Department of Health and Social Services, Yukon
- Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada

- Canadian Lung Association
- Canadian Public Health Laboratory Network
- Canadian Thoracic Society
- Citizenship and Immigration Canada
- Correctional Service Canada
- First Nations and Inuit Health Branch, Health Canada
- National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada
- Stop TB Canada
- Tuberculosis Program Evaluation and Research Unit, University of Alberta
- Chairs of Aboriginal Scientific TB, Immigration, Metropolitan TB Issues and Surveillance Subcommittees of the Canadian Tuberculosis Committee
- Tuberculosis Prevention and Control, Public Health Agency of Canada

References

1. Canadian Tuberculosis Committee. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2007;33(ACS-10):1-18.
2. Public H Long R, Ellis E, editors. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa ON: Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Health; 2007.3.
3. Canadian Tuberculosis Committee. Updated Recommendations On Interferon Gamma Release Assays For Latent Tuberculosis Infection. An Advisory Committee Statement (ACS). Can Commun Dis Rep. 2008 Oct;34 (ACS-6):1-13.
4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):340-54.
5. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-cell-Based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-184.
6. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with mycobacterium tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 May 15;177(10):1164-70.

- Association pulmonaire du Canada
- Réseau canadien des laboratoires de santé publique
- Société canadienne de thoracologie
- Citoyenneté et Immigration Canada
- Service correctionnel du Canada
- Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Santé Canada
- Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada
- Halte à la tuberculose Canada
- Tuberculosis Program Evaluation and Research Unit, Université de l'Alberta
- Présidents des sous-comités chargés de la surveillance, de l'immigration, des questions liées à la tuberculose en milieu métropolitain et de la tuberculose chez les Autochtones du Comité canadien de lutte antituberculeuse
- Lutte antituberculeuse, Agence de la santé publique du Canada

References

1. Comité canadien de lutte antituberculeuse. Test de libération d'interféron gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une Déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Rel Mal Transm Can*, 2007;33(DCC 10):1-18.
2. Long R, Ellis E, dir. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*. 6e éd. Ottawa Ont.: Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé; 2007.
3. Comité canadien de lutte antituberculeuse. Test de libération d'interféron gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente. Une Déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Rel Mal Transm Can*, oct. 2008;34 (DCC-6):1-13.
4. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):340-54.
5. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-cell-Based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: / An Update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-184.
6. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with mycobacterium tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15;177(10):1164-70.

7 Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. Respirology 2007 Jan;12(1):88-92.

8. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: A cost-effectiveness analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Jan;11(1):16-26.

9 Marra F, Marra CA, Sadatsafavi M, Moran-Mendoza O, Cook V, Elwood RK, et al. Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON-TB gold, in screening tuberculosis contacts. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Dec;12(12):1414-24.

10. Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, Ohde S, Tokuda Y, Fukui T. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. Mol Diagn Ther. 2008;12(4):235-51.

11. Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. Eur Respir J. 2007 Aug;30(2):321-32.

12. FitzGerald JM, Patrick DM, Strathdee S, Rekart M, Elwood RK, Schecter MT, et al. Use of incentives to increase compliance for TB screening in a population of intravenous drug users. Vancouver injection drug use study group. Int J Tuberc Lung Dis. 1999 Feb;3(2):153-5.

13. Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):428-38.

14. Pai M, O'Brien R. Serial Testing for Tuberculosis: Can We Make Sense of T Cell Assay Conversions and Reversions? *PLoS Med.* 2007;4(6):e208.

7 Higuchi K, Harada N, Mori T, Sekiya Y. Use of QuantiFERON-TB Gold to investigate tuberculosis contacts in a high school. *Respirology* 2007 Jan;12(1):88-92.

8. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: A cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1):16-26.

9 Marra F, Marra CA, Sadatsafavi M, Moran-Mendoza O, Cook V, Elwood RK, et al. Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON-TB gold, in screening tuberculosis contacts. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Dec;12(12):1414-24.

10. Kowada A, Takahashi O, Shimbo T, Ohde S, Tokuda Y, Fukui T. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(4):235-51.

11. Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2007 Aug;30(2):321-32.

12. FitzGerald JM, Patrick DM, Strathdee S, Rekart M, Elwood RK, Schecter MT, et al. Use of incentives to increase compliance for TB screening in a population of intravenous drug users. Vancouver injection drug use study group. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999 Feb;3(2):153-5.

13. Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(6):428-38.

14. Pai M, O'Brien R. Serial Testing for Tuberculosis: Can We Make Sense of T Cell Assay Conversions and Reversions? *PLoS Med.* 2007;4(6):e208.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious diseases for surveillance purposes. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of Canada (PHAC) does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

This publication can be accessed via Internet using a Web browser at

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>

(On-line) ISSN 1481-8531

©Minister of Health 2010

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses dans le but de faciliter leur surveillance. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

On peut avoir accès à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc>

(En direct) ISSN 1481-8531

©Ministre de la Santé 2010